

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



21.05.2005

(43) Date de la publication internationale
21 mai 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/041258 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/5513,
31/5517, A61P 25/08, 25/16, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28,
25/30, 11/06, 21/00, 19/02, 3/04, 37/00, 25/20

[FR/FR]; 16, rue de l'Eglise, F-68500 Bergholtz-Zell (FR).
SCHULTZ, Dominique [FR/FR]; 7, rue des Roseaux,
F-67400 Illkirch (FR). **RABOISSON, Pierre** [FR/US];
147, Heritage Lane, Exton, PA-19341 (US).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003247

(74) Mandataires : **BECKER, Philippe** etc.; Cabinet Beckert
Et Associes, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
30 octobre 2003 (30.10.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français
(26) Langue de publication : français
(30) Données relatives à la priorité :
02/13607 30 octobre 2002 (30.10.2002) FR
60/455,874 20 mars 2003 (20.03.2003) FR

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100
Mulhouse (FR). **UNIVERSITE LOUIS PASTEUR** [FR/FR]; 4,
rue Blaise-Pascal, F-67000 Strasbourg (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIEN-**
TIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris
Cédex 14 (FR). **FORENAP** [FR/FR]; 27, rue du 4ème
RSM, F-68250 Rouffach (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BOUR-**
GUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue du Bruhly,
F-67150 Hipsheim (FR). **LUGNIER, Claire** [FR/FR];
37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR). **ABARGHAZ,**
Mustapha [FR/FR]; 121 route de Schirmeck, F-67200
Strasbourg (FR). **LAGOUGE, Yan** [FR/FR]; 16, cité
Spach, F-67000 Strasbourg (FR). **WAGNER, Patrick**
[FR/FR]; 5a rue du Château, F-67170 Brumath (FR).
MONDADORI, Cesare [CH/CH]; Bodenmattstrasse
10, CH-4153 Reinach (CH). **MACHER, Jean-Paul**

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 23 septembre 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS, PREPARATION AND USES

(54) Titre : UTILISATION D'INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, AYANT
UNE STRUCTURE BENZODIAZEPINIQUE EN THERAPIE

(57) Abstract: The invention concerns the use of PDE2 inhibitors for treating disorders of the central and peripheral nervous system, a method for therapeutic treatment by administering to an animal said inhibitors. More specifically, the invention concerns novel benzodiazepinone derivatives and their uses in therapeutics more particularly for treating pathologies involving activity of type 2 cyclic nucleotide phosphodiesterase. The invention also concerns methods for preparing same and novel synthesis intermediates.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs de PDE2 pour traiter des désordres du système nerveux central et périphérique, un procédé de traitement thérapeutique par administration chez un animal de ces inhibiteurs. Elle concerne plus spécifiquement de nouveaux dérivés de type benzodiazépinones et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiestérase de nucléotides cycliques de type 2. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

WO 2004/041258 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/FR 03/03247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	A61K31/5513	A61K31/5517	A61P25/08	A61P25/16	A61P25/18
	A61P25/22	A61P25/24	A61P25/28	A61P25/30	A61P11/06
	A61P21/00	A61P19/02	A61P3/04	A61P37/00	A61P25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 346 176 A (AMERICAN HOME PROD) 6 February 1974 (1974-02-06) claims 1-15 page 3, line 16 - line 18 -----	1-3,7
X	US 3 573 282 A (SZMUSZKOVICZ JACOB) 30 March 1971 (1971-03-30) abstract column 3, line 1 - line 2 -----	1-3,6,7
X	US 3 803 129 A (MCCAULLY R ET AL) 9 April 1974 (1974-04-09) abstract -----	1-3,6,7
X	US 4 056 525 A (TELLER DANIEL M ET AL) 1 November 1977 (1977-11-01) page 1, line 33 - line 38 claim 1 ----- -/-	1-3,6,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2004

Date of mailing of the international search report

- 6. 07. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/FR 03/03247

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/58117 A (BONO COLOMBIE FRANCOISE ;HERBERT JEAN MARC (FR); SANOFI SYNTHELABO) 18 November 1999 (1999-11-18) page 15, line 11 - page 16, line 35 page 12, line 20 - page 13, line 7 claims 1,5 -----	1-5,7
X	PARFITT, K.: "Martindale. The Complete Drug Reference" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS , LONDON, UK. , XP002245529 page 661 - page 668 -----	1-7
X	FRYER, R.I., ET AL.: "Quinazolines and 1,4-Benzodiazepins. XLV. 1,4-Benzodiazepines from 4-Isoquinolones." J. ORG. CHEM., vol. 35, no. 7, 1970, pages 2455-249, XP001149447 page 2456, column 1 -----	8,10,14, 15,19
X	KOLBACH, G., ET AL.: "Stereoselective in vitro aromatic-ring oxygenations of chiral 1,4-benzodiazepin-2-ones." HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 60, no. 1, 1977, pages 265-283, XP001149178 page 270; examples 54,55 -----	8-10, 14-18
X	STERNBACH, L.H., ET AL.: "Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. VI. Halo-, Methyl-, and Methoxy-substituted 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones." J. ORG. CHEM., vol. 27, 1962, pages 3788-3796, XP001149445 page 3792; table 3 -----	8-10, 14-19
X	DE 11 36 709 B (HOFFMANN LA ROCHE) 20 September 1962 (1962-09-20) column 3, line 42 - line 47 column 25, line 39 - line 40 column 25, line 62 - line 63 column 26, line 3 - line 4 -----	8-10, 14-19, 21-25,27
X	DE 11 45 626 B (HOFFMANN LA ROCHE) 21 March 1963 (1963-03-21) column 3, line 35 - line 40 examples 32,38 column 30, line 29 - line 30 column 30, line 34 - line 35 -----	8-10, 14-19, 21-25,27
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03247

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 010 076 A (WALDECK HARALD ET AL) 23 April 1991 (1991-04-23) examples 16,19,27 claims 1,10 -----	8-11, 14-18,21
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAI, HIDEO ET AL: "1,4-Benzodiazepines" XP002245530 retrieved from STN Database accession no. 72:79116 HCA abstract & JP 44 026871 B (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 10 November 1969 (1969-11-10) -----	8-11, 14-18
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HASEGAWA, HITOSHI: "1,4-Benzodiazepine series compounds" XP002245531 retrieved from STN Database accession no. 74:53864 HCA abstract & JP 45 031303 B (JAPAN SYNTHETIC CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 9 October 1970 (1970-10-09) -----	8-10, 14-18
X	DE 19 42 744 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG) 4 March 1971 (1971-03-04) page 2, paragraph 2 page 22, line 19 - line 26 page 26, line 3 - line 4 page 26, line 11 - line 12 page 26, line 17 - line 18 claims 12-15 -----	8-10, 14-18,21
X	US 3 515 755 A (STEMPEL ARTHUR ET AL) 2 June 1970 (1970-06-02) abstract examples 12,21 -----	1-3, 6-10, 14-19, 22-25,27
X	US 3 723 433 A (HIROHASHI T ET AL) 11 December 1973 (1973-12-11) column 3, line 18 - line 21 column 5, line 5 - line 6 column 15, line 49 - line 50 -----	1-3,6-8, 10,11, 14,15, 19, 22-25,27
		-/-

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198004 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1980-06578C XP002245532 & JP 54 157585 A (TAMURA Y) 12 December 1979 (1979-12-12) abstract ----- US 3 609 146 A (HOULIHAN WILLIAM J) 28 September 1971 (1971-09-28)	1-3, 6-10, 14-19, 21-25,27
X	column 3, line 28 - line 32 examples 1-4 claims 1-5 ----- WO 02/098865 A (SCHULTZ DOMINIQUE ; KLOTZ EVELINE (FR); LAGOUGE YAN (FR); NEURO3D () 12 December 2002 (2002-12-12) page 19, line 14 - page 20, line 11 claims 1-23 -----	1-3, 6-11, 14-19, 21-25,27
P,X		1-11, 13-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03247**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplementary sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplementary sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-11, 13-18, 19-28 (partially)**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 2

The current claims 1 to 7 concern a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "a type-2 phosphodiesterase inhibitor". The claims encompass all compounds that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 6) and the requisite disclosure (PCT Article 5) for only a very limited number of these compounds. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

In addition to the above reasons, the claims also lack clarity since they attempt to define the compound in terms of its pharmacological profile. In the present case, this lack of clarity is again such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

The current claims 2, 5, 22 and 24 to 27 concern a therapeutic use which is not clearly defined. The use of the definitions "disorders affecting the central nervous system, in particular owing to an impairment of the function of one of the neurotransmitters or insufficient release of one of the neurotransmitters, in particular dopamine" (claims 2 and 22), "disorders involving the peripheral nervous system and peripheral organs, in particular disorders of the type such as decreased natriuresis, acute renal insufficiency, liver dysfunction, acute hepatic insufficiency, in particular owing to age" (claims 4 and 24), "disorders which are due to or involve prolactin release dysfunction" (claims 5 and 24), "treatment of chronic or acute disorders of the central or peripheral nervous system" (claim 25), "cognitive disorders" (claim 26) and "neurodegenerative disorders" (claim 27) does not permit a practical application in the form of an actual well-defined treatment of a pathological state (illness).

Consequently, in the present circumstances, the use of these parameters is considered to result in a lack of clarity within the meaning of PCT Article 6. The resultant lack of clarity is such that it is impossible to carry out a complete meaningful search.

The current claims 8 to 11 and 14 to 18 concern a very wide variety of compounds. However, the application provides support by the description (PCT Article 6) and the requisite disclosure (PCT Article 5) for only a very limited number of these claimed compounds. In the present case, the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Therefore the search concerning the first invention has been carried out only for those parts of the claims whose subject matter appears to be clear, supported and adequately disclosed, that is, the parts concerning the compounds as per claims 19 and 20 in relation to the illnesses defined specifically in claims 3, 5, 6, 23, 24, 26 and 28, that is, to the treatment of depression, schizophrenia, anxiety, bipolar disorder, attention deficit disorders, sleep disorders, obsessive-compulsive disorders, fibromyalgia, Tourette's syndrome, pharmacodependence, epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, obesity, Lewy body dementia, restless leg syndrome, rheumatoid arthritis, asthma, rhinitis and memory disorders.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This will apply whether or not the claims were amended, either after receipt of the international search report or during the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

The International Searching Authority has determined that this international application contains more than one invention or group of inventions, namely:

1. Claims 1-11, 13-18, 19-28 (in part)

1,4-benzodiazepines of general formula (I), in which Z represents an oxygen or sulphur atom or an NR₂ radical which does not form an aromatic system with R₁, and R₅ represents a phenyl radical substituted at least in position 3 and optionally condensed with carbocyclic systems; pharmaceutical compositions and their use in treating disorders such as depression, schizophrenia, anxiety, bipolar disorder, attention deficit disorders, sleep disorders, obsessive-compulsive disorders, fibromyalgia, Tourette's syndrome, pharmacodependence, epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, obesity, Lewy body dementia, restless leg syndrome, rheumatoid arthritis, asthma, rhinitis and memory disorders.

2. Claims 1-8, 12, 13, 15, 17-28 (in part)

1,4-benzodiazepines of general formula (I), in which Z represents an oxygen or sulphur atom or an NR₂ radical which does not form an aromatic system with R₁, and R₅ represents a heterocyclic radical; pharmaceutical compositions and their use in treating disorders such as depression, schizophrenia, anxiety, bipolar disorder, attention deficit disorders, sleep disorders, obsessive-compulsive disorders, fibromyalgia, Tourette's syndrome, pharmacodependence, epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, obesity, Lewy body dementia, restless leg syndrome, rheumatoid arthritis, asthma, rhinitis and memory disorders.

3. Claims 1-28 (in part)

1,4-benzodiazepines of general formula (I), in which Z represents an oxygen or sulphur atom or an NR₂ radical which forms an aromatic system with R₁; pharmaceutical

compositions and their use in treating disorders such as depression, schizophrenia, anxiety, bipolar disorder, attention deficit disorders, sleep disorders, obsessive-compulsive disorders, fibromyalgia, Tourette's syndrome, pharmacodependence, epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, obesity, Lewy body dementia, restless leg syndrome, rheumatoid arthritis, asthma, rhinitis and memory disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03247

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
GB 1346176	A	06-02-1974	NONE			
US 3573282	A	30-03-1971	BE CH DE DK ES FR GB IL MY NL PL SE SU	739131 A 534176 A 1947226 A1 140284 B 371392 A1 2018432 A5 1222294 A 32875 A 14074 A 6913760 A ,B 80700 B1 372016 B 419036 A3		19-03-1970 28-02-1973 26-03-1970 23-07-1979 16-10-1971 29-05-1970 10-02-1971 28-06-1972 31-12-1974 23-03-1970 30-08-1975 09-12-1974 05-03-1974
US 3803129	A	09-04-1974	NONE			
US 4056525	A	01-11-1977	NONE			
WO 9958117	A	18-11-1999	WO	9958117 A1		18-11-1999
DE 1136709	B	20-09-1962	NONE			
DE 1145626	B	21-03-1963	NONE			
US 5010076	A	23-04-1991	DE DE AT AU AU CA CN CS DD DE DK EP ES FI HK HU HU IE IL JP JP KR	3907389 A1 3907390 A1 109146 T 616835 B2 5075390 A 2011658 A1 1045392 A ,B 9103900 A3 292458 A5 59006544 D1 387618 T3 0387618 A1 2057216 T3 92486 B 1006570 A1 53641 A2 9400034 A3 65030 B1 93401 A 2273678 A 3010558 B2 9293627 B1		13-09-1990 13-09-1990 15-08-1994 07-11-1991 13-09-1990 08-09-1990 19-09-1990 17-06-1992 01-08-1991 01-09-1994 22-08-1994 19-09-1990 16-10-1994 15-08-1994 05-03-1999 28-11-1990 30-01-1995 04-10-1995 26-08-1994 08-11-1990 21-02-2000 04-05-1992
			NO NZ PH PT ZA	901083 A ,B, 232774 A 26955 A 93360 A ,B 9001671 A		10-09-1990 26-04-1991 03-12-1992 07-11-1990 28-11-1990
JP 44026871	B		NONE			
JP 45031303	B		NONE			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03247

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 1942744	A	04-03-1971	DE	1942744 A1		04-03-1971
			BE	748505 A1		05-10-1970
			FR	2042301 A5		12-02-1971
			NL	7004210 A		06-10-1970
US 3515755	A	02-06-1970		NONE		
US 3723433	A	27-03-1973	DE	2017060 A1		29-10-1970
			DE	2065290 A1		26-04-1973
			FR	2042345 A1		12-02-1971
			JP	47001928 B1		19-01-1972
			JP	48034749 B		23-10-1973
			JP	48028437 B		01-09-1973
			JP	50005195 B		28-02-1975
			NL	7005566 A		20-10-1970
			AT	303043 B		10-11-1972
			BE	749136 A1		01-10-1970
			CH	549029 A		15-05-1974
			CH	539642 A		14-09-1973
			CH	536310 A		30-04-1973
			DE	2038503 A1		25-02-1971
			DE	2065675 A1		21-11-1974
			FR	2060076 A1		11-06-1971
			GB	1287659 A		06-09-1972
			GB	1309947 A		14-03-1973
			NL	7011354 A		04-02-1971
			SE	385701 B		19-07-1976
			SE	367200 B		20-05-1974
			US	3778433 A		11-12-1973
			US	3989829 A		02-11-1976
			DK	131675 B		18-08-1975
			ES	378754 A1		01-02-1973
			FI	49966 B		31-07-1975
			IL	34333 A		22-05-1975
			NO	127971 B		10-09-1973
			PL	80606 A1		30-08-1975
			SU	417948 A3		28-02-1974
			ZA	7005161 A		28-04-1971
JP 54157585	A	12-12-1979		NONE		
US 3609146	A	28-09-1971		NONE		
WO 02098865	A	12-12-2002	CA	2446696 A1		12-12-2002
			EP	1392663 A2		03-03-2004
			WO	02098865 A2		12-12-2002
			NZ	529582 A		19-12-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche internationale No

PCT/FR 03/03247

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE	CIB 7 A61K31/5513	A61K31/5517	A61P25/08	A61P25/16	A61P25/18
	A61P25/22	A61P25/24	A61P25/28	A61P25/30	A61P11/06
	A61P21/00	A61P19/02	A61P3/04	A61P37/00	A61P25/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 1 346 176 A (AMERICAN HOME PROD) 6 février 1974 (1974-02-06) revendications 1-15 page 3, ligne 16 - ligne 18 -----	1-3,7
X	US 3 573 282 A (SZMUSZKOVICZ JACOB) 30 mars 1971 (1971-03-30) abrégé colonne 3, ligne 1 - ligne 2 -----	1-3,6,7
X	US 3 803 129 A (MCCAULLY R ET AL) 9 avril 1974 (1974-04-09) abrégé -----	1-3,6,7
X	US 4 056 525 A (TELLER DANIEL M ET AL) 1 novembre 1977 (1977-11-01) page 1, ligne 33 - ligne 38 revendication 1 ----- -/-	1-3,6,7

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciiale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 6. 07. 2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bonzano, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Brevet Internationale No
PCT/FR 03/03247

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99/58117 A (BONO COLOMBIE FRANCOISE ;HERBERT JEAN MARC (FR); SANOFI SYNTHELABO) 18 novembre 1999 (1999-11-18) page 15, ligne 11 - page 16, ligne 35 page 12, ligne 20 - page 13, ligne 7 revendications 1,5 -----	1-5,7
X	PARFITT, K.: "Martindale. The Complete Drug Reference" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS , LONDON, UK. , XP002245529 page 661 - page 668 -----	1-7
X	FRYER, R.I., ET AL.: "Quinazolines and 1,4-Benzodiazepins. XLV. 1,4-Benzodiazepines from 4-Isoquinolones." J. ORG. CHEM., vol. 35, no. 7, 1970, pages 2455-249, XP001149447 page 2456, colonne 1 -----	8,10,14, 15,19
X	KOLBACH, G., ET AL.: "Stereoselective in vitro aromatic-ring oxygenations of chiral 1,4-benzodiazepin-2-ones." HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 60, no. 1, 1977, pages 265-283, XP001149178 page 270; exemples 54,55 -----	8-10, 14-18
X	STERNBACH, L.H., ET AL.: "Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. VI. Halo-, Methyl-, and Methoxy-substituted 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones." J. ORG. CHEM., vol. 27, 1962, pages 3788-3796, XP001149445 page 3792; tableau 3 -----	8-10, 14-19
X	DE 11 36 709 B (HOFFMANN LA ROCHE) 20 septembre 1962 (1962-09-20) colonne 3, ligne 42 - ligne 47 colonne 25, ligne 39 - ligne 40 colonne 25, ligne 62 - ligne 63 colonne 26, ligne 3 - ligne 4 -----	8-10, 14-19, 21-25,27
X	DE 11 45 626 B (HOFFMANN LA ROCHE) 21 mars 1963 (1963-03-21) colonne 3, ligne 35 - ligne 40 exemples 32,38 colonne 30, ligne 29 - ligne 30 colonne 30, ligne 34 - ligne 35 -----	8-10, 14-19, 21-25,27
		-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche internationale No

PCT/FR 03/03247

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 010 076 A (WALDECK HARALD ET AL) 23 avril 1991 (1991-04-23) exemples 16,19,27 revendications 1,10 -----	8-11, 14-18,21
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAI, HIDEO ET AL: "1,4-Benzodiazepines" XP002245530 extrait de STN Database accession no. 72:79116 HCA abrégé & JP 44 026871 B (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 10 novembre 1969 (1969-11-10) -----	8-11, 14-18
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HASEGAWA, HITOSHI: "1,4-Benzodiazepine series compounds" XP002245531 extrait de STN Database accession no. 74:53864 HCA abrégé & JP 45 031303 B (JAPAN SYNTHETIC CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 9 octobre 1970 (1970-10-09) -----	8-10, 14-18
X	DE 19 42 744 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG) 4 mars 1971 (1971-03-04) page 2, alinéa 2 page 22, ligne 19 - ligne 26 page 26, ligne 3 - ligne 4 page 26, ligne 11 - ligne 12 page 26, ligne 17 - ligne 18 revendications 12-15 -----	8-10, 14-18,21
X	US 3 515 755 A (STEMPEL ARTHUR ET AL) 2 juin 1970 (1970-06-02) abrégé exemples 12,21 -----	1-3, 6-10, 14-19, 22-25,27
X	US 3 723 433 A (HIROHASHI T ET AL) 11 décembre 1973 (1973-12-11) colonne 3, ligne 18 - ligne 21 colonne 5, ligne 5 - ligne 6 colonne 15, ligne 49 - ligne 50 -----	1-3,6-8, 10,11, 14,15, 19, 22-25,27
		-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

..... internationale No

PCT/FR 03/03247

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198004 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1980-06578C XP002245532 & JP 54 157585 A (TAMURA Y) 12 décembre 1979 (1979-12-12) abrégé ----- US 3 609 146 A (HOU LIHAN WILLIAM J) 28 septembre 1971 (1971-09-28)	1-3, 6-10, 14-19, 21-25,27
X	colonne 3, ligne 28 - ligne 32 exemples 1-4 revendications 1-5 ----- page 19, ligne 14 - page 20, ligne 11	1-3, 6-11, 14-19, 21-25,27
P,X	WO 02/098865 A (SCHULTZ DOMINIQUE ; KLOTZ EVELINE (FR); LAGOUGE YAN (FR); NEURO3D () 12 décembre 2002 (2002-12-12) revendications 1-23 ----- -----	1-11, 13-26
3		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°s _____ se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. Les revendications n°s _____ se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
3. Les revendications n°s _____ sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s _____
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s _____
1-11, 13-18, 19-28 (partiellement)

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: -

Les revendications 1-7 présentes ont trait à un composé défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir: "un inhibiteur de phosphodiestérase 2". Les revendications couvrent tous les composés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le composé par son profil pharmacologique. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

Les revendications 2,5, 22 et 24-27 présentes ont trait à une application thérapeutique qui n'est pas clairement définie. L'utilisation de la définition "les pathologies concernant le système nerveux central, notamment dues à une dérégulation de la fonction d'un des neurotransmetteurs ou un déficit de libération d'un des neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine" (revendications 2 et 22), "les pathologies impliquant le système nerveux périphérique et les organes périphériques, en particulier les pathologies de type natriurie réduite, insuffisance rénale aigüe, dysfonctionnement du foie, insuffisance hépatique aigüe, notamment dûs à l'âge" (revendications 4 et 24), "les pathologies qui sont dues ou impliquent des dysfonctionnement de la libération de la prolactine" (revendications 5 et 24), "traitement de désordres du système nerveux, central ou périphérique, de nature chronique ou aiguë" (revendication 25), "troubles cognitifs" (revendication 26) et "de pathologies neurodégénératives" (revendication 27) ne permet pas une application pratique sous la forme d'un véritable traitement bien défini d'un état pathologique (maladie).

De ce fait, l'utilisation de ces paramètres est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

Les revendications 8-11 et 14-18 présentes ont trait à une très grande variété de composés. Un fondement au sens de l'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible.

En conséquence, la recherche de la première invention n'a été effectuée

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés des revendications 19 et 20 en relation avec les maladies définies de façon spécifique dans les revendications 3, 5, 6, 23, 24, 26, 28, à savoir au traitement de la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs, la fibromyalgie, la syndrome de Tourette, pharmadépendance, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité, la démence des corps de Lewy, le syndrome de la jambe sans repos, arthrite rhumatoïde, l'asthme, la rhinite et les troubles de la mémoire.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.5) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-11,13-18,19-28 (partiellement)

1,4-benzodiazépines de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical NR2 qui ne forme pas de système aromatique avec R1, et R5 représente un radical phényle au moins substitué en position 3 et éventuellement condensé avec des systèmes carbocycliques; compositions pharmaceutiques et leur utilisation pour traiter des pathologies telles que la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs, la fibromyalgie, le syndrome de Tourette, la pharmacodépendance, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité, la démence des corps de Lewy, le syndrome de la jambe sans repos, arthrite rhumatoïde, l'asthme, la rhinite et les troubles de la mémoire.

2. revendications: 1-8,12,13,15,17-28 (partiellement)

1,4-benzodiazépines de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical NR2 qui ne forme pas un système aromatique avec R1, et R5 représente un radical heterocyclique; compositions pharmaceutiques et leur utilisation pour traiter des pathologies choisies parmi la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs, la fibromyalgie, le syndrome de Tourette, la pharmacodépendance, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité, la démence des corps de Lewy, le syndrome de la jambe sans repos, arthrite rhumatoïde, l'asthme, la rhinite et les troubles de la mémoire.

3. revendications: 1-28 (partiellement).

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

1,4-benzodiazépines de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical NR2 qui forme un système aromatique avec R1; compositions pharmaceutiques et leur utilisation pour traiter des pathologies choisies parmi la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs, la fibromyalgie, le syndrome de Tourette, la pharmacodépendance, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité, la démence des corps de Lewy, le syndrome de la jambe sans repos, arthrite rhumatoïde, l'asthme, la rhinite et les troubles de la mémoire.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Brevet de Internationale No

PCT/FR 03/03247

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
GB 1346176	A	06-02-1974	AUCUN		
US 3573282	A	30-03-1971	BE CH DE DK ES FR GB IL MY NL PL SE SU	739131 A 534176 A 1947226 A1 140284 B 371392 A1 2018432 A5 1222294 A 32875 A 14074 A 6913760 A ,B 80700 B1 372016 B 419036 A3	19-03-1970 28-02-1973 26-03-1970 23-07-1979 16-10-1971 29-05-1970 10-02-1971 28-06-1972 31-12-1974 23-03-1970 30-08-1975 09-12-1974 05-03-1974
US 3803129	A	09-04-1974	AUCUN		
US 4056525	A	01-11-1977	AUCUN		
WO 9958117	A	18-11-1999	WO	9958117 A1	18-11-1999
DE 1136709	B	20-09-1962	AUCUN		
DE 1145626	B	21-03-1963	AUCUN		
US 5010076	A	23-04-1991	DE DE AT AU AU CA CN CS DD DE DK EP ES FI HK HU HU IE IL JP JP KR	3907389 A1 3907390 A1 109146 T 616835 B2 5075390 A 2011658 A1 1045392 A ,B 9103900 A3 292458 A5 59006544 D1 387618 T3 0387618 A1 2057216 T3 92486 B 1006570 A1 53641 A2 9400034 A3 65030 B1 93401 A 2273678 A 3010558 B2 9203627 B1	13-09-1990 13-09-1990 15-08-1994 07-11-1991 13-09-1990 08-09-1990 19-09-1990 17-06-1992 01-08-1991 01-09-1994 22-08-1994 19-09-1990 16-10-1994 15-08-1994 05-03-1999 28-11-1990 30-01-1995 04-10-1995 26-08-1994 08-11-1990 21-02-2000 04-05-1992
			NO NZ PH PT ZA	901083 A ,B, 232774 A 26955 A 93360 A ,B 9001671 A	10-09-1990 26-04-1991 03-12-1992 07-11-1990 28-11-1990
JP 44026871	B		AUCUN		
JP 45031303	B		AUCUN		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Code International No

PCT/FR 03/03247

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 1942744	A	04-03-1971	DE 1942744 A1 BE 748505 A1 FR 2042301 A5 NL 7004210 A
US 3515755	A	02-06-1970	AUCUN
US 3723433	A	27-03-1973	DE 2017060 A1 DE 2065290 A1 FR 2042345 A1 JP 47001928 B1 JP 48034749 B JP 48028437 B JP 50005195 B NL 7005566 A AT 303043 B BE 749136 A1 CH 549029 A CH 539642 A CH 536310 A DE 2038503 A1 DE 2065675 A1 FR 2060076 A1 GB 1287659 A GB 1309947 A NL 7011354 A SE 385701 B SE 367200 B US 3778433 A US 3989829 A DK 131675 B ES 378754 A1 FI 49966 B IL 34333 A NO 127971 B PL 80606 AP SU 417948 A3 ZA 7005161 A
JP 54157585	A	12-12-1979	AUCUN
US 3609146	A	28-09-1971	AUCUN
WO 02098865	A	12-12-2002	CA 2446696 A1 EP 1392663 A2 WO 02098865 A2 NZ 529582 A